

· 专家笔谈 ·

局部进展期结直肠癌原发肿瘤切除术后 5~8 周行腹腔热灌注化疗的合理性 ——基于 COLOPEC 研究的思考



扫码阅读电子版

雷子颖¹ 关天培¹ 罗嘉莉² 唐鸿生¹ 崔书中¹¹广州医科大学附属肿瘤医院腹部综合外科 510095; ²广州医科大学肿瘤学系 510095

通信作者: 崔书中, Email: cuishuzhong@gzhmu.edu.cn



崔书中

【摘要】 腹腔热灌注化疗(HIPEC)对预防和治疗恶性肿瘤的腹膜种植转移具有独特疗效。最近,“*Lancet Gastroenterol Hepatol*”报道了国际上首个 HIPEC 用于局部进展期结肠癌患者根治术后预防腹膜转移的前瞻性、多中心、随机对照临床试验 COLOPEC, 遗憾的是,

该研究为阴性结果,对于 T₄ 期或伴有穿孔结肠癌患者,结果发现与单纯接受根治手术后常规静脉化疗相比,额外增加 1 次 HIPEC 治疗并没有改善患者术后 18 个月无腹膜转移生存率。针对该研究报道,本团队对该文献进行反复学习、讨论后,认为该研究设计、特别是 HIPEC 方案上仍存在一定的争议,主要包括:(1)入组标准中纳入 pT₄N₀₋₂M₀ 或穿孔性结肠癌患者可能并不完全合理,91% 的患者均在原发性肿瘤切除 5~8 周后才接受辅助 HIPEC 治疗。(2)两组间术后静脉化疗开始时间不均衡。(3)在 HIPEC 组中,实际上有 9 例患者在术后 5~8 周进行 HIPEC 治疗之前已经发生了腹膜转移。(4)1 次 30 min 大剂量奥沙利铂(460 mg/m²)的 HIPEC 方案值得商榷。因此,为解答该临床研究结果无法证实的问题,我们团队正在牵头设计一项符合中国人群 HIPEC 治疗方案的随机对照研究(HIPEC-06),旨在探索根治性手术联合 HIPEC 治疗 cT₄ 期结直肠癌的临床疗效。

【关键词】 结直肠肿瘤,进展期; 腹腔热灌注化疗; 腹膜转移; 临床研究

基金项目: 广东省转化医学创新平台建设项目-恶性肿瘤腹膜转移防治; 广州市医学重点学科建设

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.12.004

Rationality of performing hyperthermic intraperitoneal chemotherapy 5-8 weeks after primary tumor resection

for patients with locally advanced colorectal cancer—based on COLOPEC

Lei Ziyang¹, Guan Tianpei¹, Luo Jiali², Tang Hongsheng¹, Cui Shuzhong¹¹Department of Abdominal Surgery, Affiliated Cancer Hospital & Institute, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510095, China; ²Department of Oncology, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510095, China

Corresponding author: Cui Shuzhong, Email: cuishuzhong@gzhmu.edu.cn

【Abstract】 Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) has a unique effect on the prevention and treatment of peritoneal metastasis from malignancies. Recently, the first prospective, multicenter, randomized controlled clinical trial of HIPEC to prevent the development of peritoneal metastasis after curative surgery for patients with locally advanced colon cancer was published in the “*Lancet Gastroenterol Hepatol*” (COLOPEC). Regrettably, no significant difference was observed in 18-month peritoneal metastasis-free survival between postoperative adjuvant HIPEC and standard systemic chemotherapy for patients with T₄ stage or perforated colon cancer. However, we wonder whether we might achieve better outcomes by further optimizing the following issues: (1) We propose that the inclusion criteria for that trial may not be entirely reasonable, which included pT₄N₀₋₂M₀ and perforation. Additionally, we found that 91% of patients underwent HIPEC 5-8 weeks after primary tumor resection. (2) The imbalance in starting time of postoperative systemic chemotherapy between the two groups may have a negative impact. (3) Nine patients with peritoneal metastasis preceding HIPEC might weaken the potential efficacy of HIPEC. (4) We wonder whether HIPEC using high-dose oxaliplatin (460 mg/m²) perfusing 30 minutes for one cycle is the optimal regimen. Therefore, we are planning to conduct a randomized controlled trial (HIPEC-06) in accordance with the characteristics of

Chinese patients, to explore the clinical efficacy of curative surgery combined with HIPEC in the treatment of cT4 colorectal cancer.

【Key words】 Colorectal neoplasms, advanced; Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; Peritoneal metastases; Clinical trial

Fund program: Translational Medicine Innovation Platform Construction Project of Guangdong Province - Prevention and Treatment of Peritoneal Metastasis; Guangzhou Key Medical Discipline Construction Project Fund

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.12.004

肿瘤复发转移是癌症患者治疗失败的关键原因。结直肠癌最常见的远处转移包括肝转移、肺转移以及腹膜转移,其中腹膜转移预后最差,生存期最短,而且腹膜转移程度越高,生存期越短^[1]。既往主流观点均认为,腹膜转移是癌症晚期或终末期表现,只能行姑息性治疗。因此,通过早期干预来预防腹膜转移而不是治疗腹膜转移,可能更能引起学术界的关注。腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)通过热疗、化疗、热化疗协同作用和机械冲洗的综合作用,能够有效地清除游离癌细胞,可作为局部进展期结直肠癌术后预防腹膜转移的一种有效辅助治疗手段。

回顾关于伴有腹膜转移高危因素的进展期结直肠癌患者接受预防性 HIPEC 来降低术后腹膜转移的报道,可以发现,根治术后辅助性 HIPEC 治疗较传统标准治疗具有明显优势。Sammartino 等^[2]开展的 HIPEC 用于 T₃₋₄ 期结肠癌的临床研究显示,预防性 HIPEC 治疗可降低进展期结肠癌术后 4 年腹膜复发率(HIPEC 组比静脉化疗组:4%比 28%, $P < 0.05$)。另外一项由 Baratti 等^[3]发起的研究,发现对于伴有腹膜转移高危因素的结直肠癌患者,与术后传统静脉化疗相比,接受根治术后行同时性 HIPEC 治疗,可以显著降低患者术后 5 年腹膜复发率(HIPEC 组比静脉化疗组:9.3%比 42.5%, $P = 0.004$),并建议进一步开展前瞻性的三期临床研究来验证。上述研究均证实了 HIPEC 对结直肠癌术后预防腹膜转移具有独特疗效。

然而最近, *Lancet Gastroenterol Hepatol* 杂志报道了国际上首个 HIPEC 用于局部进展期结肠癌患者根治术后预防腹膜转移的前瞻性、多中心、随机对照临床试验结果(COLOPEC),来自荷兰 9 个中心的 204 例患者被随机分为 HIPEC 组和传统静脉化疗

组,遗憾的是,该研究为阴性结果^[4]。该研究发现,对于 T₄ 期或伴有穿孔的结肠癌患者而言,与单纯接受根治手术后常规静脉化疗相比,额外增加 1 次 HIPEC 治疗并没有改善患者术后 18 个月无腹膜转移生存率(HIPEC 组比化疗组:80.9%比 76.2%, $P = 0.28$)^[4]。因此,在该试验结果的基础上,该文作者不提倡对局部进展期结肠癌患者在接受根治手术后常规行辅助 HIPEC 治疗。由于为阴性结果,该报道成为了当前国内众多专业同行学者广泛讨论的热点问题。针对该研究报告,我们团队对这篇文献进行反复学习、讨论后作出以下几点观点解读,旨在完善临床研究方案设计从而进一步促进我国腹膜肿瘤临床研究发展。

首先,该研究入组标准为 cT₄N₀₋₂M₀、或 pT₄N₀₋₂M₀、或穿孔性结肠癌患者,但是我们认为,纳入 pT₄N₀₋₂M₀ 或穿孔性结肠癌患者可能并不完全合理。在该文献表 2 中发现,有 79 例(79/87, 91%)患者均在原发性肿瘤切除 5~8 周后才接受辅助 HIPEC 治疗,实际上在表 1 的 HIPEC 组中已有 41 例患者在术前已明确诊断为 cT₄,按该研究原设定流程方案,该 41 例患者应在接受根治手术前已完成随机化过程(分为 HIPEC 组),可在接受根治手术后同时行 HIPEC 治疗,但是却只有 8 例患者在接受手术后行同时性 HIPEC 治疗。理论上,从癌细胞增殖动力学角度来看,术后 24 h 残留癌细胞增殖动力学会发生变化,残留 G₀ 期癌细胞进入增殖期,1 周后恢复到术前水平^[5-6]。因此,HIPEC 在原发肿瘤切除术后应尽早开始,尽量在 1 周内完成,而在术后 5~8 周后才进行 HIPEC 治疗,在时间上可能并不完全合理。此外,在表 2 中还发现,在根治术后 5~8 周行 HIPEC 治疗时,已经有 66% 的患者发生了不同程度的腹腔粘连,即使行粘连松解术,也会在一定程度上降低 HIPEC 的实际疗效。因此,我们建议,HIPEC 治疗与手术切除应尽可能同时进行,并且入组标准应限定为 cT₄ 的结肠癌患者,术前或术中肉眼判断为 cT₄ 即可随机分组,可避免因等待术后病理结果或肠穿孔 HIPEC 风险大而选择术后随机,进一步导致术后 5~8 周才行 HIPEC 治疗的缺陷。此外,作者在文中讨论到该入组标准主要是考虑存在术前 cT₄ 和术后病理并非 pT₄ 期的误判情况^[7]。我们认为,可通过增加 20% 或以上 cT₄ 和非 pT₄ 间的误判率来重新估计样本量从而进一步提升该研究质量。

其次,我们发现 HIPEC 组术后开始辅助静脉化

疗的中位时间为术后 10 周,而对照组为 6 周($P < 0.0001$)。研究报道,患者术后行辅助静脉化疗时间 < 8 周其预后显著优于 > 8 周者,故推荐在术后 8 周内行辅助静脉化疗^[8]。因此,两组间术后静脉化疗开始时间上的不均衡也会对该研究结果造成一定的影响。而出现此情况的一个重要原因,也是由于 HIPEC 组患者在术后 5~8 周才接受 HIPEC 治疗而进一步影响到随后的静脉化疗时间。

此外,我们发现在 HIPEC 组中,实际上有 9 例患者在术后 5~8 周进行 HIPEC 治疗之前,腹腔探查时已经发生了腹膜转移,但是由于无法明确静脉化疗组术后 5~8 周的腹膜转移情况,因此该研究仅能依照意向治疗分析(intention to treat analysis, ITT)原则进行分析,而无法进行符合研究方案分析(per protocol analysis, PP)和接受治疗分析(as-treated analysis, AT),未能进一步观察到将这 9 例患者剔除或转换至静脉化疗组的结果。此为该研究设计的另一局限性,有可能会严重掩盖了 HIPEC 的准确疗效,我们建议手术后同时行 HIPEC 治疗即可避免出现此情况。

最后,该研究采用的 HIPEC 方案为 1 次 30 min 的大剂量奥沙利铂(460 mg/m^2), 30 min 短程的 HIPEC 方案值得商榷,而且国内普遍采取 60~90 min 的 HIPEC 治疗方案^[9]。因此,该研究结论是否适用于中国结肠癌患者尚有待考究。

综上,虽然该研究为全球范围内第一个完成的 HIPEC 用于预防腹膜转移的随机对照试验研究,但在研究设计、特别是 HIPEC 方案上仍存在一定的争议,值得我们进一步去深入地探讨 HIPEC 的预防性价值。因此,为解答该临床研究结果无法证实的问题,我们团队正在牵头设计一项符合中国人群 HIPEC 治疗方案的 RCT 研究(HIPEC-06),旨在探索根治性手术联合 HIPEC 治疗 cT₄ 期结直肠癌的临床疗效,希望在不久的将来能提供高质量的临床证据,证实 HIPEC 在局部进展期结直肠癌根治术后预防腹膜转移的确切疗效。

参 考 文 献

- [1] Franko J, Shi Q, Meyers JP, et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(12): 1709-1719. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30500-9.
- [2] Sammartino P, Sibio S, Biacchi D, et al. Long-term results after proactive management for locoregional control in patients with colonic cancer at high risk of peritoneal metastases [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2014, 29(9): 1081-1089. DOI: 10.1007/s00384-014-1929-4.
- [3] Baratti D, Kusamura S, Iusco D, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) at the time of primary curative surgery in patients with colorectal cancer at high risk for metachronous peritoneal metastases [J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(1): 167-175. DOI: 10.1245/s10434-016-5488-5.
- [4] Klaver CEL, Wisselink DD, Punt CJA, et al. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): a multicentre, open-label, randomised trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(10): 761-770. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30239-0.
- [5] Fisher B, Gunduz N, Saffer EA. Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases [J]. *Cancer Res*, 1983, 43(4): 1488-1492.
- [6] Gunduz N, Fisher B, Saffer EA. Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor [J]. *Cancer Res*, 1979, 39(10): 3861-3865.
- [7] Klaver CE, Gietelink L, Bemelman WA, et al. Locally advanced colon cancer: evaluation of current clinical practice and treatment outcomes at the population level [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(2): 181-190. DOI: 10.6004/jnccn.2017.0019.
- [8] Becerra AZ, Aquina CT, Mohile SG, et al. Variation in delayed time to adjuvant chemotherapy and disease-specific survival in stage III colon cancer patients [J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(6): 1610-1617. DOI: 10.1245/s10434-016-5622-4.
- [9] 腹腔热灌注化疗技术临床应用专家协作组. 腹腔热灌注化疗技术临床应用专家共识(2016版) [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(2): 121-125. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.02.001.

(收稿日期: 2019-09-08)

(本文编辑: 万晓梅)